

Przeżycie chorych na raka szyjki macicy leczonych napromienianiem w latach 2003–2006 w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Karolina Osowiecka¹, Monika Rucińska^{1,2}, Sergiusz Nawrocki^{1,2}

Wstęp. Rak szyjki macicy jest siódmym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, a wyniki leczenia nadal nie są zadowalające. Celem pracy była ocena skuteczności leczenia chorych na raka szyjki macicy w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie prowadzonego w latach 2003–2006 (pierwsze 4 lata działalności ośrodka).

Materiał i metody. Analizą objęto wszystkie chore (259) na raka szyjki macicy leczone napromienianiem w latach 2003–2006. W tej grupie znalazły się pacjentki w różnym stopniu zaawansowania klinicznego (IA-IVB wg FIGO): leczone z intencją radykalną i paliatywną, otrzymujące radykalną radiochemioterapię, samodzielną radioterapię lub radioterapię pooperacyjną. Przeżycie całkowite pacjentek oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera. Istotność różnic statystycznych oszacowano przy użyciu testu *log-rank* ($p < 0,05$).

Wyniki. 5-letnie przeżycie całkowite wszystkich chorych (259) wyniosło 46% (mediana przeżyć 43,2 miesiąca). 5-letnie przeżycie chorych, u których zastosowano radykalną radioterapię, wyniosło 53% (mediana przeżyć 73 miesiące), a paliatywną radioterapię — 10% (mediana przeżyć 6,7 miesiąca). 5-letnie przeżycie pacjentek, które otrzymały radykalną radiochemioterapię, wyniosło 49% (mediana przeżyć 50,8 miesiąca). Najwięcej leczonych pacjentek było w stopniu zaawansowania klinicznego IIB wg FIGO. 5-letnie przeżycie chorych, u których zastosowano radiochemioterapię radykalną w stopniu zaawansowania IB-IIB i IIIA-IVA, wyniosło odpowiednio: 55% i 34%. Różnice są istotne statystycznie ($p = 0,014$).

Podsumowanie. Stopień zaawansowania choroby ma wpływ na przeżycie. Skuteczność leczenia zależy przede wszystkim od stadium klinicznego zaawansowania nowotworu. Trudno odnieść się do wyników badań w Polsce, gdyż wciąż brakuje publikacji na ten temat. Natomiast publikowane wyniki międzynarodowych badań klinicznych zawierają dane odnośnie przeżyć całkowitych lepsze niż opisane w analizie, prawdopodobnie ze względu na selekcję pacjentów do tych badań zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych.

Survival of patients treated with radiation for cervical cancer in the Hospital of the Ministry of Interior with Warmia and Mazury Oncology Center in Olsztyn between 2003 and 2006

Introduction. Cervical cancer has 7th place according to the frequency of cancer in females in Poland and the results of treatment in Poland are still not satisfactory. The aim of this study was the estimation of treatment effectiveness of patients treated with cervical cancer in the Hospital of the Ministry of Interior with Warmia and Mazury Oncology Center in Olsztyn between 2003 and 2006 (first 4th years of Centre activity).

Material and methods. The analysis included all patients (259) treated with radiation for cervical cancer between 2003 and 2006. Patients in that group presented in different stages of clinical advancement (IA-IVB according to FIGO).

¹ Zakład i Oddział Radioterapii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

² Katedra Onkologii, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Patients were treated with radical and palliative radiotherapy, radical chemoradiotherapy, radiotherapy only, and postoperative radiotherapy. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival. Differences in survival were evaluated using the log-rank test ($p < 0.05$).

Results. Overall 5-year survival of all 259 patients was 46% (median 43.2 months). 5-year survival of patients who received radical radiotherapy was 53% (median 73 months), and for those who received palliative radiotherapy was 10% (median 6.7 months). 5-year survival of patients who received radical chemoradiotherapy was 49% (median 50.8 months). Most of the treated patients were in clinical stage IIB according to FIGO. 5-year survival of patients who received radical chemoradiotherapy in stage IB-IIB and IIIA-IVA was: 55% and 34%. Differences are statistically significant ($p = 0.014$).

Conclusions. Clinical stage at the beginning treatment has a large influence on patient survival. The effectiveness of treatment mainly depends on the stage of clinical advancement. In Poland it is difficult to compare this kind of research with other results because there is still lack of published results. Many publications include the results of international clinical trials, in which patients are selected. This is probably the reason for better overall survival of patients than described in this analysis.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 3: 227–233

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, radioterapia, radiochemioterapia, 5-letnie przeżycie

Key words: cervical cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, 5-year survival

Wstęp

Rak szyjki macicy jest siódmym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce [1]. W 2009 roku w Polsce zgłoszono 3 102 nowe zachorowania na raka szyjki macicy, w województwie warmińsko-mazurskim zgłoszono 128. Z powodu raka szyjki macicy w 2009 r. zmarło 1 748 kobiet, w tym w województwie warmińsko-mazurskim zmarły 82 kobiety. Wyniki leczenia raka szyjki macicy w Polsce nadal nie są zadowalające pomimo stosowania działań mających na celu rozpowszechnienie badań przesiewowych i unowocześnianiu metod leczenia.

Celem analizy była ocena skuteczności leczenia chorych na raka szyjki macicy w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie (SP ZOZ MSW z W-MCO w Olsztynie) prowadzonego w latach 2003–2006 (pierwsze 4 lata działalności ośrodka).

Material i metody

Analizą objęto wszystkie chore na raka szyjki macicy leczone napromienianiem w SP ZOZ MSW z W-MCO w Olsztynie w latach 2003–2006. W tej grupie znalazły się pacjentki w różnym stopniu zaawansowania klinicznego (IA-IVB wg FIGO), leczone z intencją radykalną i paliatywną, otrzymujące radykalną radiochemioterapię, samodzielną radioterapię lub radioterapię pooperacyjną. Uwzględniono także pacjentki napromieniane z powodu wznowy miejscowej lub przerzutów odległych.

Listę pacjentek leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy w latach 2003–2006 wygenerowano z bazy danych *Lantis* wykorzystywanej w Zakładzie Radioterapii. Chore leczone napromienianiem w innych ośrodkach — odrzucono. Sporządzono bazę danych w programie

STATISTICA (wersja 10; 2012 r.) i przy jego użyciu przeprowadzono analizy statystyczne. Dane o śmierci pacjentek uzyskano z Warmińsko-Mazurskiego Rejestru Nowotworów w Olsztynie oraz z Centrum Personalizacji Dokumentów Ministerstwa Spraw Wewnętrznych Wydziału Udostępniania Danych w Warszawie. Pozostałe dane wykorzystane do analizy pochodziły z dokumentacji medycznej (historia choroby) oraz bazy danych *Lantis*. Przeżycie całkowite pacjentek mierzono od daty rozpoczęcia leczenia radioterapią do daty ostatniej obserwacji (śmierci). Za pomocą metody Kaplana-Meiera oszacowano krzywe przeżycia. Istotność różnic statystycznych między dwoma grupami chorych oszacowano testem *log-rank* ($p < 0,05$).

Wyniki

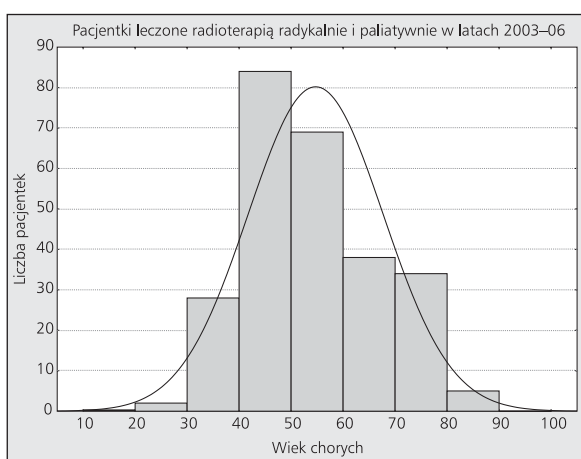
W latach 2003–2006 w SP ZOZ MSW z W-MCO w Olsztynie leczono napromienianiem z powodu raka szyjki macicy 259 kobiet, w tym 219 (84,6%) chorych otrzymało radioterapię z założeniem radykalnym (215 pacjentek otrzymało teleterapię i brachyterapię), (tab. I). Leczone pacjentki były w wieku 23–90 lat (średni wiek 54,5 lat, mediana 52 lata, odchylenie standardowe SD = 12,9 lat), (ryc. 1). Leczone pacjentki były w stopniu zaawansowania od IA do IVB wg FIGO, najwięcej pacjentek było w stopniu IIB (37%), (tab. II).

Teleterapia

W latach 2003–2006 stosowano dwie techniki teleterapii: dwóch wiązek przeciwstawnych lub czterech wiązek skrzyżowanych, tzw. *box*. Planowanie leczenia wykonywano w systemie 2D na podstawie obrazu z symulatora lub 3D na podstawie tomografii komputerowej. Kliniczny obszar napromieniany (CTV) obejmował guz i węzły chłonne

Tabela I. Dane dotyczące sposobów leczenia

Sposób leczenia	Liczba leczonych kobiet	% leczonych kobiet
Leczenie radykalne	219	84,6
Bez operacji	161	73,5
Pooperacyjne	58	26,5
Teleterapia + chemioterapia + brachyterapia	161	73,5
Teleterapia + chemioterapia (bez brachyterapii)	4	1,8
Teleterapia + brachyterapia	54	24,7
Leczenie paliatywne	40	15,4
Sumarycznie	259	100

**Rycina 1.** Rozkład wieku analizowanych chorych**Tabela II.** Rozkład stopni zaawansowania klinicznego wg FIGO

FIGO	Liczba leczonych kobiet	% leczonych kobiet
IA	1	0,4
IB	52	20,1
IIA	12	4,6
IIB	96	37,1
IIIA	4	1,5
IIIB	55	21,2
IVA	18	7,0
IVB	12	4,6
Ze wznową miejscową	8	3,1
Nieznany	1	0,4

miednicy mniejszej. Chore były leczone promieniowaniem fotonowym o energii 6 MV lub 15 MV. Większość pacjentek (83,1%) otrzymała 45–46 Gy w 23–25 frakcjach w dawce frakcyjnej 1,8–2 Gy na miednicę, 5 razy w tygodniu (ryc. 2). U 29,7% chorych zastosowano tzw. osłonę centralną (najczęściej po dawce 36 Gy). U 24,7% chorych zastosowano boost na odpowiednie okolice (przymacicza, powiększone

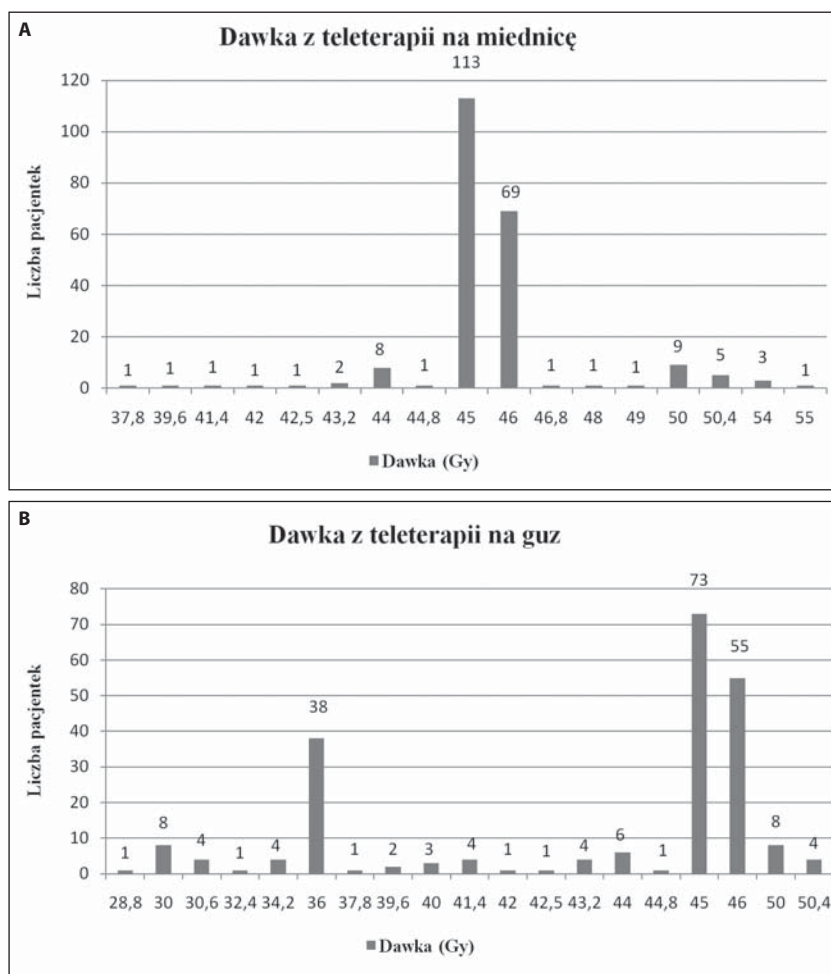
węzły chłonne) w wysokości 2–20 Gy (najczęściej 4–6 Gy), (tab. III, ryc. 3). 75,3% leczonych radykalnie pacjentek poddana została równoczesnej radiochemioterapii (cisplatyna w dawce 40 mg/m² raz w tygodniu). Całkowity czas trwania teleterapii wyniósł 15–64 dni (mediana 36 dni), (tab. IV).

Brachyterapia

U wszystkich chorych, które otrzymały brachyterapię, zastosowano technikę *afterloading* z wykorzystaniem urządzenia Selectron LDR/MDR firmy Nucletron (cez 137). Planowanie leczenia przeprowadzano na podstawie zdjęć rentgenowskich wykonywanych w dwóch prostopadłych projekcjach zgodnie z wytycznymi 38 Raportu ICRU. Pacjentki otrzymały dawki 15–45 Gy w 1–3 frakcjach. Większość pacjentek (88,3%) otrzymała dwie frakcje brachyterapii po 20 Gy w odstępie od 10 do 14 dni (ryc. 4). Brachyterapii nie otrzymały cztery pacjentki leczone radykalnie, w tym jedna z powodu braku zgody na leczenie (z teleterapii otrzymała dodatkowo 20 Gy), jedna pacjentka była aktualnie leczona z powodu wznowy miejscowej, a uprzednio otrzymała samodzielną brachyterapię (2 × 20 Gy w 2001 r.). W dwóch przypadkach stwierdzono brak dokumentacji potwierdzającej zastosowanie brachyterapii.

Analiza przeżyć

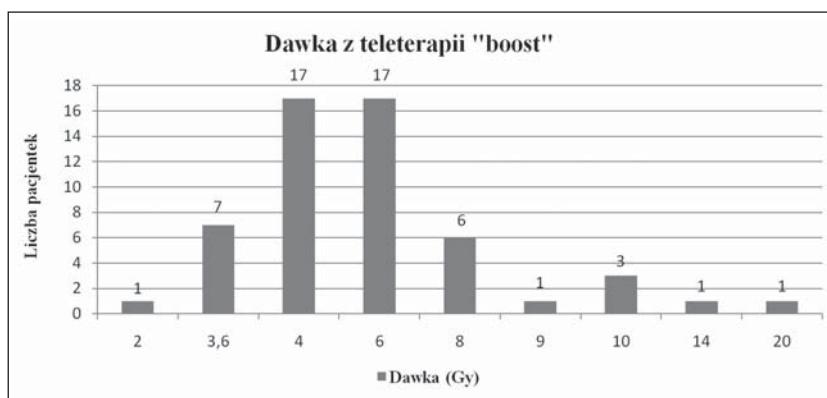
Na rycinie 5 przedstawiono krzywą przeżycia całej badanej grupy liczącej 259 chorych, z czego 151 chorych zmarło, a 108 nadal żyje. Pięcioletnie przeżycie całkowite w całej analizowanej grupie (w tym też pacjentki leczone z intencją paliatywną, napromieniane z powodu wznowy miejscowej i przerzutów odległych) wyniosło 46% (mediana przeżyć 43,2 miesiąca). W grupie pacjentek leczonych z intencją radykalną nadal żyje 104 z 219 napromienianych chorych. Pięcioletnie przeżycie całkowite dla tej grupy wyniosło 53% (mediana przeżyć 73 miesiące). Natomiast spośród 40 pacjentek leczonych paliatywnie nadal żyją 4 chore. Pięcioletnie przeżycie całkowite dla pacjentek leczonych paliatywnie wyniosło 10% (mediana przeżyć 6,7 miesiąca), (ryc. 6). Pięcioletnie przeżycie całkowite 165 pacjentek, które otrzymały radykalną radiochemioterapię wyniosło 49%



Rycina 2. Rozkład dawek z teleterapii (A. na miednicę, B. na guz) w grupie chorych leczonych radykalnie (219 pacjentek)

Tabela III. Dawki całkowite teleterapii u pacjentek leczonych radykalnie

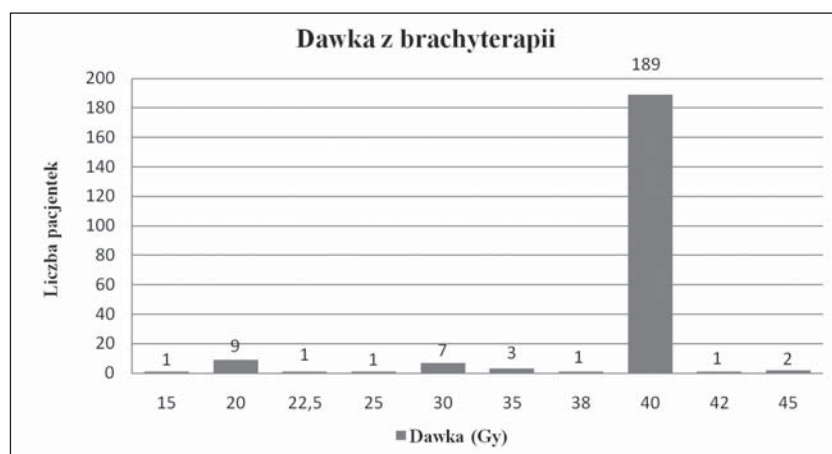
Obszar	Liczba pacjentek	%	Dawki całkowite z teleterapii (Gy)			
			Min.	Max.	Średnia	Mediana
Guz	219	100	28,8	50,4	42,5	45
Miednica	219	100	37,8	55,0	45,7	45
Boost	54	24,7	2,0	20,0	5,9	4



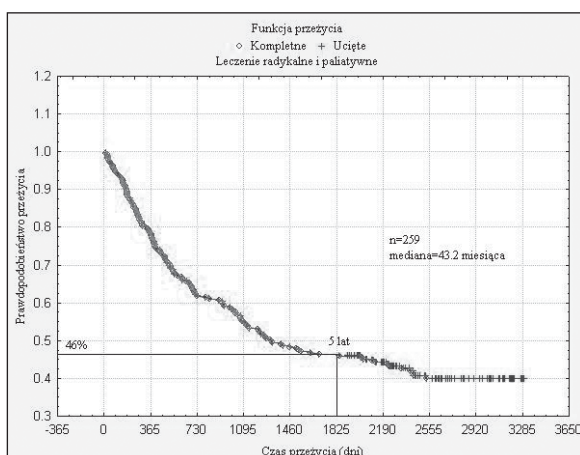
Rycina 3. Rozkład dawek „boostu” w grupie chorych leczonych radykalnie (54 pacjentki)

Tabela IV. Czas trwania leczenia

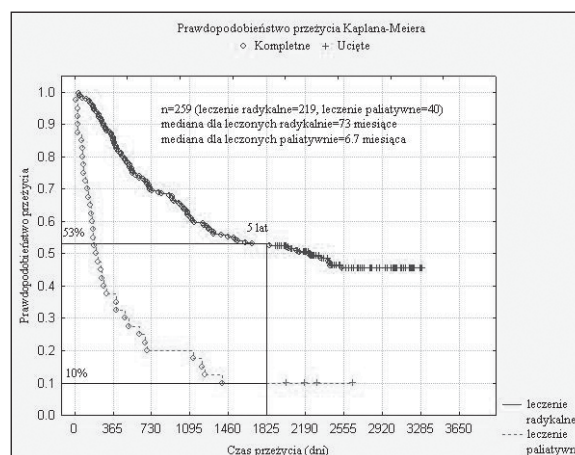
Sposób leczenia	Liczba pacjentek	Czas radioterapii (dni)			
		Min.	Max.	Średnia + SD	Mediana
Teleterapia	219	15	64	36,28 (± 5,19)	36
Brachyterapia	209	1	69	14,79 (± 6,93)	14
Teleterapia + brachyterapia	213	30	171	48,8 (± 18,8)	43



Rycina 4. Rozkład dawek z brachyterapii w grupie chorych leczonych radykalnie (215 pacjentek)



Rycina 5. Krzywa przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentek



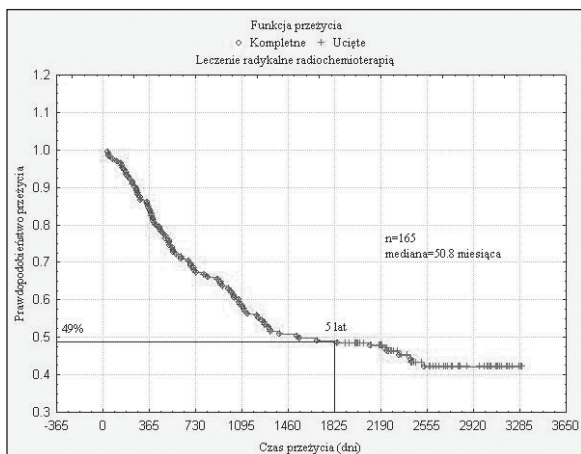
Rycina 6. Krzywe przeżycia całkowitego dla pacjentek leczonych radykalnie i paliatywnie

(mediana przeżyć 50,8 miesiąca), (ryc. 7). Przeprowadzono analizę porównawczą dwóch grup różniących się stopniem zaawansowania klinicznego, tj. IB–IIB i IIIA–IVA, u których zastosowano radiochemioterapię radykalną. Stopień zaawansowania choroby ma wpływ na przeżycie. W grupie pacjentek w stopniu zaawansowania klinicznego IB–IIB 5 lat przeżyło 55% chorych, w grupie pacjentek w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA–IVA 5-letnie przeżycie wyniosło 34% (różnice pomiędzy tymi grupami są istotne statystycznie; $p = 0,014$) (tab. V, ryc. 8).

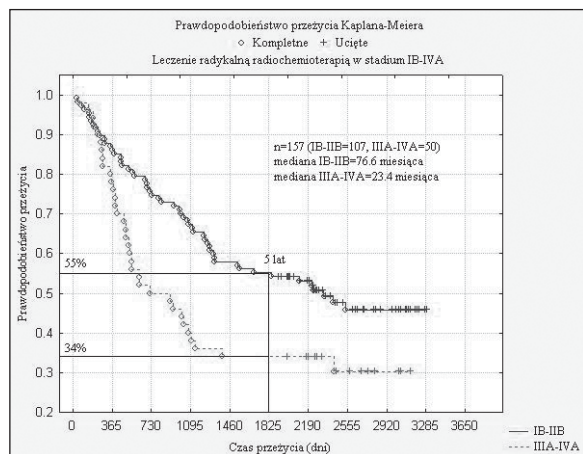
Omówienie

W badaniu Eurocare-3, w którym wzięły udział 22 państwa europejskie, Polska zajęła najniższe miejsce pod wzglę-

dem 5-letnich przeżyć chorych na raka szyjki macicy. W badanym okresie (1990–1994) wyniosło ono 49% i było o około 12% niższe od średniej w objętych tym badaniem krajach. Najwyższy odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich zanotowano w Szwecji — 70% [2]. Podstawową przyczyną gorszych wyników leczenia w Polsce jest fakt, iż w naszym kraju przeważają chore w wysokich stopniach klinicznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, wyższych niż w innych krajach Europy. W Polsce u ponad 50% chorych stwierdza się chorobę w stopniu zaawansowania klinicznego IIB i wyższym według FIGO [3]. W krajach Europy Zachodniej i Północnej przeżycia chorych na raka szyjki macicy wzrastają głównie ze względu na wprowadzenie na skalę masową programów skriningowych.



Rycina 7. Krzywa przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentek leczonych radykalną radiochemioterapią



Rycina 8. Krzywe przeżycia całkowitego w zależności od stopnia zaawansowania chorych leczonych radykalną radiochemioterapią

Tabela V. Porównanie wyników leczenia radykalnego pacjentek w różnych stopniach zaawansowania klinicznego

Radykalna radiochemioterapia (165)						
Stopnie zaawansowania FIGO	Liczba leczonych kobiet	Zgony	Żyjące	5-letnie przeżycie (%)	Mediana (miesiące)	Test log-rank (p)
IB–IIB	107	55	52	55	76,6	0,014
IIIA–IVA	50	34	16	34	23,4	
IVB	3	3	0			
Ze wznową miejscową	4	0	4			
Nieznany	1	0	1			

W przeprowadzonej analizie 259 pacjentek leczonych naświetlaniem z powodu raka szyjki macicy w latach 2003–2006 w SP ZOZ MSW z W-MCO w Olsztynie 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły jedynie 46%. Analiza nie objęła chorych leczonych jedynie operacyjnie (IA wg FIGO), gdzie wyleczalność sięga prawie 100%, w związku z tym wyniki przedstawione w pracy są gorsze niż wskaźniki obejmujące wszystkie chore na raka szyjki macicy we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego. W analizowanej grupie 37% pacjentek miało stopień zaawansowania klinicznego oceniony na IIB, 23% pacjentek na IIIA–IIIB i 7% pacjentek na IVA. Opracowania pochodzące z innych krajów wykazują różne odsetki pacjentek w wyższych stadiach klinicznego zaawansowania choroby, np. w Wielkiej Brytanii odsetek pacjentek w stopniu IIIB–IVA wyniósł 27% [4], w USA 31% pacjentek było w stopniu zaawansowania choroby IIIA–IVA [5], natomiast w Kanadzie i Arabii Saudyjskiej w stopniu IIIB–IVA było zaledwie 7% chorych [6]. W analizowanej grupie pacjentek leczonych w tutejszym ośrodku 30% chorych było w stopniu klinicznego zaawansowania IIIA–IVA, czyli podobnie do części zacytowanych analiz oraz o 20% więcej niż w opracowaniu *Pearceya* [6].

Po opublikowaniu pod koniec lat 90. ubiegłego wieku wyników kilku badań z randomizacją standardem leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy stała się radiochemioterapia z udziałem teleterapii, brachyterapii i chemioterapii

cisplatyną. W tutejszym ośrodku radiochemioterapię stosowano od 2003 r. Pięcioletnie przeżycia całkowite chorych, które otrzymały radykalną samodzielną radioterapię, wg piśmiennictwa wynoszą około 44–68%, radiochemioterapię — około 55–79% [4–8]. W analizowanej grupie pacjentek, u których zastosowano radykalną radioterapię w latach 2003–2006 w tutejszym szpitalu, 5 lat przeżyło 53% badanych, co jest wynikiem zbliżonym do znanych z literatury. Natomiast oszacowane przeżycie 5-letnie pacjentek, które otrzymały radiochemioterapię, wynoszące 49%, jest znacznie niższe od przeżycia kobiet z badań z randomizacją. Prawdopodobnie wynika to z wyższego stopnia klinicznego zaawansowania pacjentek. 5-letnie przeżycie całkowite dla pacjentek będących w stopniu klinicznego zaawansowania IB–IIB i IIIA–IVA wyniosło odpowiednio 55% i 34%.

Sam fakt nieco lepszych wyników leczenia w badaniach klinicznych wynika również z selekcji chorych. Chorzy uczestniczący w badaniach nigdy nie stanowią reprezentatywnej próbki generalnej populacji chorych ze względu na kryteria włączania do badania, które z definicji eliminują chorych w gorszym stanie ogólnym. Z kolei trudno odnieść się do wyników leczenia raka szyjki macicy w Polsce ze względu na niewiele publikacji na ten temat. W Wielkopolskim Centrum Onkologii oceniano skuteczność leczenia pacjentek w stopniu zaawansowania IIIB, u których zastosowano radioterapię

i radiochemioterapię. Ze względu na różny czas obserwacji w dwóch grupach chorych (2 i 3 lata) dokonano predykcji czasu przeżycia dla chorych leczonych metodą skojarzoną w celu ich porównania (prognozowane przeżycia) [9].

Niniejsza praca ma też na celu zapoczątkowanie regularnego publikowania wyników leczenia poszczególnych nowotworów w regionalnych ośrodkach onkologicznych. Prowadzenie takich badań pozwoliłoby na wiarygodną ocenę wyników leczenia i porównywanie skuteczności leczenia w różnych ośrodkach w Polsce.

Wnioski

Analizowane wyniki pochodzą z pierwszych 4 lat działalności ośrodka radioterapii w Olsztynie. Standardem leczenia raka szyjki macicy jest radiochemioterapia. Skuteczność leczenia raka szyjki macicy w dużej mierze zależy od stadium klinicznego zaawansowania nowotworu. Wyniki przedstawione w pracy wykazują, że stopień zaawansowania choroby ma wpływ na przeżycie. Najistotniejszym czynnikiem mogącym poprawić złe wyniki leczenia w Polsce jest zwiększenie skuteczności programów przesiewowych, a co za tym idzie — wykrywanie stanów przedrakowych i rozpoznawanie raka szyjki macicy we wczesnym stadium.

Dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii
w Olsztynie

Zakład i Oddział Radioterapii

Al. Wojska Polskiego 37, 10–228 Olsztyn

e-mail: sergiusz@cyberia.pl

Otrzymano: 20 sierpnia 2012 r.

Przyjęto do druku: 15 października 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku*. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Warszawa 2011.
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A i wsp. & the EUROCARE Working Group. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 (S5): 128–149.
3. Cresman WT. New gynecologia cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 2157–2458.
4. Vale CL, Tierney JF, Davidson SE i wsp. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a royal college of radiologists' audit. *Clin Oncol* 2010; 22: 590–601.
5. Morris M, Eifel PJ, Lu J i wsp. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.
6. Pearcey R, Brundage M, Drouin P i wsp. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966–972.
7. Eifel PJ, Winter K, Morris M i wsp. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872–880.
8. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY i wsp. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2055–2060.
9. Roszak A. Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2004; 9 (S1): 131–200.